

ISSN 1392-0995, ISSN 1648-9942 (online)
DOI: <https://doi.org/10.15388/LietChirur.2017.2.10631>
<http://www.chirurgija.lt>
LIETUVOS CHIRURGIJA
Lithuanian Surgery
2017, 16 (3–4), p. 212–218

Pirminis trabekulinis kiaušidžių neuroendokrininis navikas (karcinoidas): klinikinis atvejis

Primary trabecular neuroendocrine tumor (carcinoid) of the ovary: a clinical case report

Linus Andreika¹, Vilius Rudaitis^{1, 2}

¹ *Akušerijos ir ginekologijos centras, Vilniaus universiteto ligoninė Santariškių klinikos, Santariškių g. 2, LT-08661 Vilnius, Lietuva*

² *Vilniaus universiteto Medicinos fakultetas, M. K. Čiurlionio g. 21, LT-03101 Vilnius, Lietuva*
El. paštas: linasandreika@gmail.com

¹ *Centre of Obstetrics and Gynecology, Vilnius University Hospital Santariskiu klinikos, Santariškių Str. 2, LT-08661 Vilnius, Lithuania*

² *Vilnius University Faculty of Medicine, M. K. Čiurlionio Str. 21, LT-03101 Vilnius, Lithuania*
E-mail: linasandreika@gmail.com

Pirminis kiaušidžių neuroendokrininis navikas (karcinoidas) yra labai retai pasitaikanti neoplazija. Skiriami keturi pagrindiniai histologiniai kiaušidžių neuroendokrininių navikų tipai: salelinis (izoliuotas), trabekulinis, struminis ir mucininis. Trabekulinis neuroendokrininis navikas yra vienas rečiausių, nesukelia karcinoidinio sindromo ir pasižymi geru pacientės išgyvenamumu. Mes aprašome 36 metų moters klinikinį atvejį. Atliekant šiai moteriai planinę laparoskopinę dešinės kiaušidės cistektomiją, pastebėtas mažas įtartinas darinys kairėje kiaušidėje ir paimtas biopatas. Nustatytas kairės kiaušidės geros diferenciacijos trabekulinis neuroendokrininis navikas ir dešinės kiaušidės mucininė cistadenoma. Imunohistocheminio dažymo būdu nustatyti chromogranino A, sinaptofizino žymenys, Ki67 proliferacinis indeksas >5 %. Planine tvarka atlikta chirurginio stadiavimo operacija: laparoskopinė kairė salpingoovarektomija, miomektomija, kairės pusės dubens ir prieaortinė limfonodektomija bei taukinės biopsija. Atlikus histologinį tyrimą navikinių ląstelių nerasta. Nuodugni organų apžiūra operacijos metu leido atsitiktinai nustatyti mažą, bet gyvybei pavojingą neuroendokrininį naviką ir laiku nuodugniai ištirti pacientę. Praėjus vieniems metams po neuroendokrininio naviko diagnozavimo ligos plitimo nenustatyta.

Reikšminiai žodžiai: trabekulinis neuroendokrininis navikas, kiaušidžių neuroendokrininis navikas NET, kiaušidžių karcinoidas

Primary neuroendocrine tumors (carcinoid) of the ovary are very rare neoplasms. They are subdivided into four categories: insular (isolated), trabecular, strumal and mucinous. Trabecular type is one of the least common. It is not associated with carcinoid syndrome and has a good survival rate. We present a case of a 36 years old woman who was diagnosed with a left ovary well differentiated trabecular neuroendocrine tumor and a right ovary mucinous cystadenoma. The diagnosis was made after a left ovary biopsy was taken during a laparoscopic cystectomy of the right ovary. Immunohistochemical staining showed

positivity for Chromogranin A, Synaptophysin and Ki67 proliferation index was >5%. A laparoscopic left salpingoovarectomy, myomectomy, omentum biopsy, left pelvic and paraaortic lymphadenectomy was performed for surgical staging purposes. The final histological examination showed no signs of the neuroendocrine tumor. A thorough inspection of an organ system during surgery led to an incidental detection of a small but life threatening neuroendocrine tumor and full patient examination. 1 year after the diagnosis was established there are no signs of disease progression.

Key words: Trabecular neuroendocrine tumor, ovarian neuroendocrine tumor, NET, ovarian carcinoid

Įvadas

Neuroendokrininės kilmės piktybiniai navikai yra priskiriami neuroendokrininėms neoplazijoms (NEN) ir smulkiau skirstomi į neuroendokrininius navikus (NET) bei neuroendokrinines karcinomas (NEC). NET seniau vadinti karcinoidais, tačiau šis pavadinimas neberekomenduojamas ir turi tik istorinę reikšmę [1]. NET dažnis bendrojoje populiacijoje siekia 1–2 atvejus 100 000 gyventojų [2]. Jie gali atsirasti bet kuriame organe, tačiau dažniausiai aptinkami virškinimo sistemoje ar plaučiuose, nes kildinami iš pirminės žarnos, skirstomos į priekinę, vidurinę ir užpakalinę, ląstelių [3]. Labai retais atvejais NET aptinkami kiaušidėse ir sudaro vos 0,3–1,7 % visų NET atvejų bei <0,1 % visų kiaušidžių navikų [4–6]. Dauguma šių navikų aptinkama teratomose, tačiau 10–15 % atvejų NET gali būti „gryni“ [7]. Apie 16 % atvejų neoplazinis darinys, pavyzdžiui, teratoma, mucininė cistadenoma, dermoidas ar cistadenokarcinoma, susidaro priešingos pusės kiaušidėje [8]. Nors kiaušidžių NET gali būti aptinkami ir jaunoms moterims, dažniausiai jie diagnozuojami jau po menopauzės [5, 8, 9]. Iki galo nėra aiškūs šių navikų skiriamieji požymiai bei histogeneze.

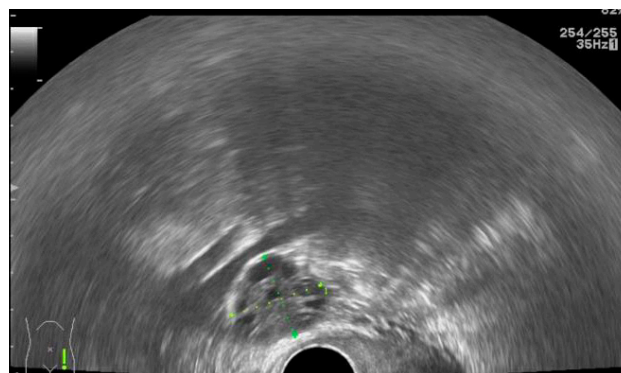
Mes aprašome 36 metų moters klinikinį atvejį. Atliekant planinę laparoskopinę dešinės kiaušidės cistektomiją pastebėtas mažas įtartinas darinys kairėje kiaušidėje ir nustatytas kairės kiaušidės geros diferenciacijos NET – karcinoidas. Mūsų tikslas – pabrėžti nuodugnios operuojamų organų sistemų apžiūros svarbą operacijos metu visais atvejais, net kai onkologinė liga neįtariama. Taip pat siekiame atkreipti dėmesį į sunkumus, kylančius dėl aiškių diagnostikos ir gydymo gairių trūkumo.

Klinikinis atvejis

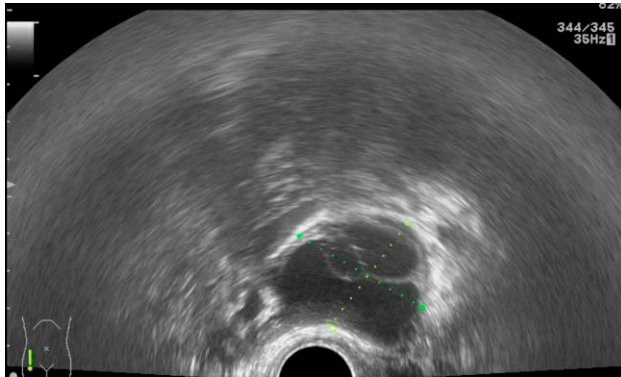
36 metų moteris skundėsi dešinės klubinės srities maudimu, atsiradusiu prieš pusę metų. Pacientė gimdžiusi, anksčiau ginekologinėmis ligomis nesirgusi, vaikystėje atlikta apendektomija. Profilaktinio ginekologinio pati-

krinimo metu pilvo apčiuopa buvo neskausminga, darinių per pilvo sieną nečiuopta. Išoriniai lytiniai organai be pakitimų. Makštyje negausiai įprastų išskyrų, gimdos kaklelis epitelizavęsis. Atliekant bimanualinį tyrimą darinių mažajame dubenyje neužčiuopta, infiltracijos parametruose nebuvo. Transvaginalinės echoskopijos metu dešinėje kiaušidėje rastas ~5 cm skersmens cistinis darinys su pertvara. Kairės kiaušidės echostruktūros pakitimų nebuvo. Nuspręsta atlikti laparoskopinę dešinės kiaušidės cistektomiją. Operacijos metu apžiūrint pilvo ertmę, pakitimų kepenyse ir taukinėje nepastebėta. Apžiūrint kiaušides, dešinėje rastas ~4 cm cistinis skaidraus turinio darinys, o kairėje – 1,5 cm dydžio gelsvos spalvos solidinis darinys blizgiu paviršiumi, panašus į fibromą. Pašalinus dešinės kiaušidės cistą, nutarta paimti kairės kiaušidės darinio biopatą.

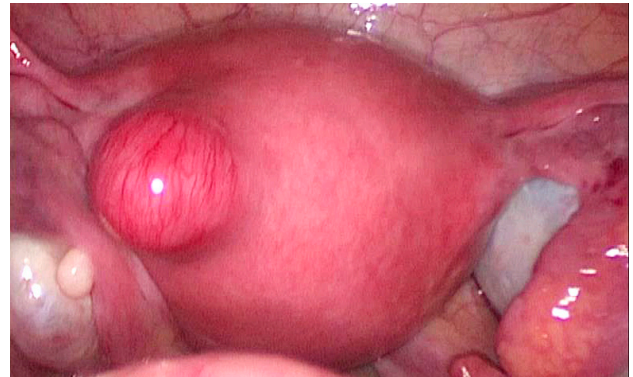
Nustatyta dešinės kiaušidės mucininė cistadenoma ir kairės kiaušidės geros diferenciacijos (G2 pagal bendrą neuroendokrininių navikų gradavimą) NET – karcinoidas. Navikas formuojamas trabekulinių, acinarinių ir smulkių solidinių struktūrų iš apvalios vidutinio dydžio ląstelės šviesiai eozinofiline citoplazma, apvaliais, kiek polimorfiškais branduoliais, tolygiai grūdėtu chromatinu, rasta 1 mitozė 10-yje didelio padidavimo



1 pav. Kairės kiaušidės echoskopija



2 pav. Dešinės kiaušidės echoskopija



3 pav. Kairės kiaušidės navikas

laukų (DPL). Imunohistocheminiu tyrimu nustatytas chromogranino A stiprus (+++) citoplazminis dažymas 100 %, sinaptofizino silpnas (+) citoplazminis dažymas 90 %, Ki67 proliferacinis indeksas >5 %. Kalretino, inhibino, CDX2, TTF1 baltymų neaptikta. Taip pat nerasta ir kalcitonino, gastrino, insulino, serotoninino ir somatostatino receptorių, o tai rodo, jog navikas neaktyvus.

Sulaukus galutinio histologinio tyrimo atsakymo, šis atvejis išnagrinėtas tarpdalykiniame pacientų aptarime. Įvertinus tokio naviko dažnį kiaušidėse, nuspręsta atlikti radiologinį ištyrimą siekiant įvertinti, ar tai pirminis, ar metastazinis kiaušidės navikas. Atlikta kūno kompiuterinė tomografija (KT) naudojant peroralinį kontrastavimą: rasti du nedideli židiniai kepenyse, panašūs į hemangiomas, kairėje kiaušidėje – geros vaskuliarizacijos židiny. Dar po mėnesio planine tvarka atlikta chirurginio stadijavimo operacija: laparoskopinė kairė salpingoovarektomija, miomektomija, kairės pusės dubens ir prieaortinė limfonodektomija bei taukinės biopsija. Galutinio histologinio tyrimo rezultatai: kairės kiaušidės folikulinės, paratubarinės ir geltonkūnio cistos, nepakitęs kiaušintakis, reaktyvi limfadenopatija ir nepakitusi taukinė. NET neaptikta, dėl to rekomenduotas detalesnis ištyrimas, siekiant surasti kitą galimą pirminio naviko lokalizaciją.

Praėjus 4 mėnesiams po pirmosios operacijos, nustatyta CgA koncentracija – 217,69 ng/ml (nedaug padidėjusi), vėžio žymuo Ca 125 – 50,6 kU/l (koncentracija padidėjusi), HE4 – 35,7 pmol/l (normali). Viso kūno dvimatės scintigrafijos bei pilvo srities vieno fotono

emisijos kompiuterinės tomografijos (SPECT) vaizduose patologinių židinių su somatostatino receptorių ekspresija nenustatyta. Echoscopiškai matomi židiniai kepenyse be dydžio pokyčių. Rekomenduota onkologo ir ginekologo kontrolė po 3–4 mėnesių.

Praėjus 8 mėnesiams po ligos diagnozavimo, pakartotinai nustatytos vėžio žymenų koncentracijos neviršijo normos: CgA – 45,28 ng/mk, CA 125 – 15,5 kU/l, karcinoembrioninis antigenas (CEA) – 0,9 mkg/l. Kepenų fermentų kiekis normalus, o echoscopiškai matyti dariniai kepenų S3 ir S8 segmentuose – be dydžio pokyčių. Kadangi liga neprogresuoja, rekomenduota atvykti pasitikrinti pas onkologą kas 3–6 mėnesius.

Praėjus 1 metams po operacijos, pacientė skundų neturi, jaučiasi gerai. KT ir magnetinio rezonanso tomografijos (MRT) vaizduose ligos progresavimo ar kito pirminio NET lokalizacijos nenustatyta. Pacientė toliau bus stebima onkologo ir ginekologo kas 3–6 mėnesius.

Diskusija

Skiriami keturi pagrindiniai histologiniai pirminių kiaušidžių NET tipai: salelinis (izoliuotas), trabekulinis, struminis ir mucininis. Salelinis tipas yra dažniausiai nustatomas ir kildinamas iš vidurinės pirminės žarnos ląstelių. Pavadinimas kilo iš neuroendokrininių ląstelių būdingo išsidėstymo pavienėmis izoliuotomis salelėmis [8]. Struminis NET yra germinogeninių ląstelių navikas, kildinamas iš priekinės arba užpakalinės pirminės žarnos, dėl to jis yra sudarytas iš NET ir skydliaukės audinio ląstelių. NET ląstelės sudaro salelinę, trabekulinę ar mišrią struktūrą [3, 9]. Trabekulinis –

1 lentelė. Diferenciacijos laipsnio kriterijai [1]

Diferenciacijos laipsnis	Mitozių skaičius 10 DPL	Ki67 indeksas (%)	Klinikinė prognostinė charakteristika
G1	<2	<2	Mažo piktybiškumo
G2	2–20	3–20	Vidutinio piktybiškumo
G3	>20	>20	Didelio piktybiškumo

retai diagnozuojamas tipas, kuriam beveik nebūdingas ligos plitimas [3, 10, 11]. Mucininis NET yra dažniausiai siejamas su kirmeline atauga, tačiau yra aprašoma ir pirminio kiaušidžių naviko atvejų. Tai pats rečiausias kiaušidžių NET tipas, kuriam, kaip ir apendikso lokalizacijos atveju, būdingas ligos išplitimas [3, 12].

Praktikoje diagnozavus NET svarbiausia nustatyti ne tipą, o diferenciacijos laipsnį, kurį nulemia mitozų skaičius ir proliferacijos indeksas. Diferenciacijos laipsnis nustatomas pagal 1 lentelėje nurodytus kriterijus. NET priskiriami G1 ir G2, o NEC – G3. NET būdingas lėtas augimas ir neagresyvus biologinis elgesys, todėl laikomas ribinio piktybiškumo neoplazija. NEC navikai ypač agresyvūs, pasižymi greita proliferacija ir metastazuoja į kitus organus [1]. Mūsų atveju stebėta 1 mitozė 10-yje DPL ir Ki67 proliferacinis indeksas >5 %, tad histologai naviką apibūdino kaip geros diferenciacijos, G2, vidutinio piktybiškumo.

Dažniausiai kiaušidžių NET diagnozuojami, kai atsiranda pilvo organų spaudimo simptomų: pilvo apimties didėjimas, maudimas, kojų tinimas, vidurių užkietėjimas. Trečdalis kiaušidžių NET yra besimpto-

miai ir aptinkami atsitiktinai profilaktinio patikrinimo metu ar operuojant dėl kitų ginekologinių ligų. Kartais atsiranda kraujavimas iš genitalijų, retais atvejais – hirsutizmas [9, 13].

Ryškiausia NET išraiška – karcinoidinis sindromas. Neuroendokrininės naviko ląstelės geba išskirti kraujyje aktyvias medžiagas, pavyzdžiui, hormoną serotoniną ar substanciją P. Padidėjusi hormonų koncentracija kraujotakoje pasireiškia veido išraudimu, viduriavimu vandeninomis išmatomis, pilvo diegliais, kosuliu dėl bronchų spazmo ar net širdies nepakankamumu [11, 14, 15]. Pabrėžiama, jog sindromas pasireiškia, kai neuroendokrininis navikas ar jo metastazės yra drenuojamos venų, apeinančių portinę sistemą [8]. Šis sindromas pasireiškia net iki trečdaliai NET atvejų ir būdingiausias saleliniam tipui [8, 11, 14, 15]. Keli autoriai teigia, kad trabekulinis ir struminis NET pasižymi gebėjimu išskirti peptidą YY, kuris veikia žarnyno lygiuosius raumenis ir sutrikdo peristaltiką, taip sukeldamas ilgalaikį vidurių užkietėjimą. Autoriai šį reiškinį vadina naujuoju karcinoidiniu sindromu [13, 16]. Mūsų atveju NET buvo trabekulinis, mažas, be klinikinių simptomų ir

2 lentelė. Citomorfologinis kiaušidžių navikų ląstelių palyginimas [17]

Bruožas	Granuliozinių ląstelių navikas	Sertolio ir Leidigo ląstelių navikas	NET	Smulkialąstelinė karcinoma
Ląstelių išsidėstymas	Išsisklaidžiusios / išsibarčiusios grupelėmis	Išsisklaidžiusios / išsibarčiusios grupelėmis	Daugiausiai pavienės	Suformuotos grupelės
Rozetės	Nėra	Nėra	Yra	Nėra
Hialino globulės	Yra	Nėra	Nėra	Nėra
Branduolys	Blyškus, pasklidęs chromatinas, yra griovelis	Blyškus, pasklidęs chromatinas, nėra griovelio	Monomorfinis, ekscentriškas, blyškus, druskos ir pipirų chromatino vaizdas, nėra branduolio griovelio	Hiperchromatinis, griovelio nėra
Citoplazma	Blyški, menka	Menka	Vidutinė, eozinofilinė, grūdėta, aiškių ribų	Menka

be histologiniu būdu nustatytų hormonų receptorių, tad klasikinio karcinoidinio sindromo sukelti negalėjo. Tačiau reikia pabrėžti, kad peptidas YY nebuvo tiriamas, o renkant anamnezės duomenis į vidurių užkietėjimą galėjo būti neatkreiptas dėmesys, tad paneigti naujojo karcinoidinio sindromo buvimo negalime.

Įtariant NET ir planuojant gydymą ar neturint operacinio gydymo galimybių, diagnozė gali būti patvirtinama aspiracine punkcinės adatos biopsija. Histologiškai kiaušidžių NET diferencijuojami su granuliozinių ląstelių navikais, Sertolio ir Leidigo ląstelių naviku ir smulkialąsteline karcinoma. Šių ląstelių skirtumai aprašyti 2 lentelėje [17].

Didžiausias iššūkis patologams anatomams – diferencijuoti pirminį NET nuo metastazinio. Kyla klausimas, ar kiaušidės navikas yra pirminis, ar metastazavęs iš kito organo. Esant NET metastazėms beveik visada paveikiamos abi kiaušidės, o liga išplita ir kituose organuose. Beveik visais atvejais metastaziniai NET yra plintantys iš gastroenteropankreatinės srities, o daugiausiai – iš plonosios žarnos [8, 18]. Į pagalbą pasitelkiami imunohistocheminiai žymenys. CgA, sinaptofizinas ir CD56 yra NET tipui nespecifiniai žymenys, rodantys tik neuroendokrininę naviko kilmę [19]. Nustatyta, jog visos ląstelės, kilusios iš vidurinės pirminės žarnos dalies, ekspresuoja CDX2 baltymą. Navikuose, siejamuose su priekine ar užpakaline pirminės žarnos dalimi, šio baltymo neaptikta [20, 21]. Galima daryti išvadą, kad daugumoje metastazinių NET bus aptinkamas CDX2. Tyrimo jautrumas siekia 90–95 % [22]. Kitas svarbus NET žymuo yra skydliaukės transkripcijos faktorius 1 (TTF1). Jis dažniausiai tiriamas skydliaukės ir plaučių vėžio atveju, bet pastebėta, kad plaučių atipiniai NET, kildinami iš priekinės pirminės žarnos, ir jų metastazės taip pat turi šį baltymą. Baltymo specifiskumas labai didelis, tačiau jautrumas mažas [22]. Rečiau tiriami žymenys yra PAX8, citokeratinas 7 ir 20 [19]. Mūsų atveju CgA ir sinaptofizinas buvo teigiami ir patvirtino neuroendokrininę naviko kilmę, o abu tipui specifiški imunohistocheminiai žymenys buvo neigiami. Tai rodo, jog kiaušidės NET yra kilęs iš užpakalinės pirminės žarnos ląstelių, todėl mažai tikėtina, kad navikas būtų metastazinis.

Ligos eiga stebima pasitelkiant laboratorinius tyrimus. Tikrinama Ca 125, CgA koncentracija kraujyje

ir serotonino metabolizmo produkto 5-hidroksiindoleaceto rūgšties (5HIAA) koncentracija šlapime. Ca 125 yra mažai specifiškas kiaušidžių navikinių ląstelių išskiriamas baltymas, kurio koncentracija stebima esant įvairioms kiaušidžių neoplazijoms. CgA yra specifiškas žymuo, būdingas visų lokalizacijų NET, todėl ypač tinkamas ligos vystymuisi stebėti. 5HIAA koncentracija šlapime atspindi serotonino koncentraciją kraujyje, todėl padidėjimas būdingas vidurinės pirminės žarnos dalies NET (plonosios žarnos, kirmėlinės ataugos) ir jų metastazėms. Padidėjusi 5HIAA koncentracija šlapime leidžia nustatyti karcinoidinį sindromą [23]. Mūsų atveju pasirinkta stebėti tik Ca 125 ir CgA koncentracijas, nes atliekant imunohistocheminį tyrimą nustatyta, jog navikas neaktyvus ir serotonino neišskiria.

NET diagnostika neatsiejama nuo radiologinių tyrimų, nors šie navikai ir neturi išskirtinių radiologinių bruožų. Paprasčiausias ir mažiausiai kenksmingas tyrimo metodas – pilvo organų echoskopija [24]. Įtariant karcinoidinį sindromą privaloma atlikti kardioechoskopiją [14, 15]. Tikslusis ištyrimas gali būti atliekamas KT ar MRT būdu. Abdominalinio išplitimo atveju KT jautrumas siekia 75 %, specifiskumas – 99 %, o MRT – atitinkamai 89 % ir 100 %. Tiksliausiai NET galima nustatyti SPECT ar pozitronų emisijos kompiuteriniu tomografu (PET/KT), tačiau dėl radiacijos šis tyrimas turi būti atliekamas išskirtiniais atvejais [24].

Kadangi NET yra lėtai augantys ir retai metastazuojantys navikai, gydymas dažniausiai apsiriboja vienuose salpingoovarektomija ar histerektomija su abipuse salpingektomija, atsižvelgiant į moters amžių [25]. Pašalinus ankstyvos stadijos naviką 10 metų išgyvenamumas gali siekti 100 %, tačiau aprašomi atvejai, kai metastazės nustatytos praėjus 3,5 ar net 13–14 metų po IA stadijos naviko pašalinimo [26, 27, 28]. Metastazavę NET gali būti gydomi minimaliai invazyviais metodais, pavyzdžiui, krioabliacija, radiodažnine abliacija ar kraujagyslių embolizacija [29]. Dėl mažo atvejų skaičiaus standartizuotų chemoterapinių schemų nėra. Gydant progresavusią ligą 5 metų išgyvenamumas siekia tik 20–30 % [26, 30]. Mūsų pacientei atlikta vienus salpingoovarektomija ir chirurginis stadijavimas. Nors kepenyse pastebėti keli diferencijuotini židiniai, neturint užtekčiai duomenų išplitusiai ligai diagnozuoti, chemoterapinis gydymas netaikytas.

Išvados

Įprastinės kiaušidžių cistos šalinimo operacijos metu atlikta nuodugni ir pilnutinė dubens organų apžiūra leido atsitiktinai pastebėti smulkų, bet pavojų gyvybei keliantį NET ir paimti biopsinės medžiagos. Tai lėmė, jog pacientė buvo laiku ir iki galo ištirta bei atliktas chi-

rurginis stadijavimas, leidęs atmesti ligos išplitimą. Pacientės būklė nuolat stebima ginekologų bei onkologų. Praėjus vieniems metams po NET diagnozavimo atlikti radiologiniai bei laboratoriniai tyrimai ligos progresavimo nerodo. Atsižvelgus į naviko histologiją ir klinikinių tyrimų duomenis, pacientės prognozė yra gera, tačiau būtina toliau ją stebėti.

LITERATŪRA

1. Klimstra DS, Modlin IR, Coppola D, Lloyd RV, Suster S. The pathologic classification of neuroendocrine tumors: a review of nomenclature, grading, and staging systems. *Pancreas*. 2010; 39 (6): 707–12.
2. Memon MA, Nelson H. Gastrointestinal carcinoid tumors: current management strategies. *Diseases of Colon Rectum*. 1997; 40: 1101–18.
3. Kurman RJ, Carcangiu MI, Herrington CS, Young RH. WHO Classification of Tumours of Female Reproductive Organs. Lyon: IARC; 2014.
4. Boyraz G, Selcuk I, Guner G, Usubutun A, Gunalp GS. A primary insular type carcinoid tumor arising in a mature cystic teratoma of the ovary: a case report. *J Clin Case Rep*. 2012; 2: 16.
5. Talerman A. Germ cell tumors of the ovary. In: Kurman RJ. *Blaustein's Pathology of the Female Genital Tract*, 5th edn. New York: Springer. 2002, p. 967–1033.
6. Soga J. Carcinoid tumors: A statistical analysis of a Japanese series of 3126 reported and 1180 autopsy cases. *Acta Med Biol*. 1994; 42: 87–102.
7. Scully RE. Carcinoid. In: *Tumors of the ovary and maldeveloped Gonads*. Fascicle 16. Armed Forces Institute of Pathology. Washington, D.C. 1979; 274–83.
8. Robboy SJ, Norris HJ, Scully RE. Insular carcinoid primary in the ovary: A clinicopathologic analysis of 48 cases. *Cancer*. 1975; 36: 404–18.
9. Robboy SJ, Scully RE. Strumal carcinoid of the ovary: An analysis of 50 cases of a distinctive tumor composed of thyroid tissue and carcinoid. *Cancer*. 1980; 46: 2019–34.
10. Talerman A, Ewans I. Primary trabecular carcinoid tumor of the ovary. *Cancer*. 1982; 50: 1403–7.
11. Pappa I, Peros G, Lappas C, Vassiliou P, Arkadouloulus N et al. Management of ovarian carcinoid syndrome. *Int J Gynaecol Obstet*. 2011; 115: 205–7.
12. Van Rompuy AS, Vanderstichele A, Vergote I, Moerman P. Diffusely metastasized adenocarcinoma arising in a mucinous carcinoid of the ovary: a case report. *Int J Gynecol Pathol*. 2017; DOI: 10.1097/0000000000000398.
13. Kachhawa G, Kumar S, Singh G, Mathur S, Kumar L et al. Ovarian strumal carcinoid presenting as severe progressive constipation. *JSCR*. 2011; 8: 5.
14. Palaniswamy C, Frishman WH, Aronow WS. Carcinoid heart disease. *Cardiol Rev*. 2012; 20: 167–76.
15. Buda A, Giuliani D, Montano N, Perego P, Milani R. Primary insular carcinoid of the ovary with carcinoid heart disease: Unfavourable outcome of a case. *Int J Surg Case Rep*. 2012; 3: 59–61.
16. Takatori E, Shoji T, Miura J, Takeuchi S, Yoshizaki A et al. Case of peptide-YY-producing strumal carcinoid of the ovary: A case report and review. *J. Obstet. Gynaecol*. 2012; 10: 1266–70.
17. Kumar M, Rajwanshi A, Dey P. Carcinoid of the ovary: diagnostic challenge on fine-needle aspiration cytology. *Diagn Cytopathol*. 2014; 42 (7): 612–4.
18. Strosberg J, Nasir A, Cragun J, Gardner N, Kvols L. Metastatic carcinoid tumor to the ovary: a clinicopathologic analysis of seventeen cases. *Gynecol Oncol*. 2007; 106: 65–68.
19. Chun YK. Neuroendocrine tumors of the female reproductive tract: A literature review. *J Pathol Transl Med*. 2015; 49: 450–61.
20. Rabban JT, Lerwill MF, McCluggage WG, Grenert JP, Zaloudek CJ. Primary ovarian carcinoid tumors may express CDX-2: a potential pitfall in distinction from metastatic intestinal carcinoid tumors involving the ovary. *Int J Gynec Pathol*. 2009; 28: 41–48.
21. Desouki MM, Lloyd J, Xu H, Cao D, Barner R et al. CDX2 may be a useful marker to distinguish primary ovarian carcinoid from gastrointestinal metastatic carcinoids to the ovary. *Hum Pathol*. 2013; 44: 2536–41.
22. Bellizzi AM. Assigning site of origin in metastatic neuroendocrine neoplasms: a clinically significant application of diagnostic immunohistochemistry. *Adv Anat Pathol*. 2013; 20: 285–314.
23. Gardner N. Understanding the biochemical markers. *Carcinoid Symposium*. 2002.
24. Sundin A, Vullierme MP, Kaltsas G, Plockinger U. European Neuroendocrine Tumor Society: ENETS consensus guidelines for the standards of care in neuroendocrine tumors: radiological examinations. *Neuroendocrinology*. 2009; 90: 167–83.
25. Kim JY. A carcinoid tumor arising from a mature cystic teratoma in a 25-year-old patient: A case study. *World J Surg Oncol*. 2016; 14: 120.

26. Davis KP, Hartmann LK, Keeney GL, Shapiro H. Primary ovarian carcinoid tumors. *Gynec Oncol.* 1996; 61 (2): 259–65.
27. Amano Y, Mandai M, Baba T, Hmanishi J, Yoshioka Y et al. Recurrence of a carcinoid tumor of the ovary 13 years after the primary surgery: A case report. *Oncol Lett.* 2013; 6 (5): 1241–4.
28. Kurabayashi T, Minamikawa T, Nishijima S, Tsuneki I, Tamura M et al. Primary strumal carcinoid tumor of the ovary with multiple bone and breast metastases. *J Obstet Gynaecol Res.* 2010; 36 (3): 567–71.
29. Kanayama S, Yamada Y, Tanase Y, Haruta S, Nagai A et al. A case of early-stage ovarian carcinoid tumor metastasized to the liver. *Case Reports in Obstetrics and Gynecology.* 2012; DOI:10.1155/2012/961087.
30. Knox CD, Feurer ID, Wise PE, Lamps LW, Kelly Wright J et al. Survival and functional quality of life after resection for hepatic carcinoid metastasis. *J Gastrointest Surg.* 2004; 8 (6): 653–9.